جامعة حماة
كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المحاضرة السادسة عشرة

الدكتورة طلة قنبر

العام الدراسي 2018-2019

3- الأجسام المضادة:

- تستخدم الأجسام المضادة في تثبيط المناعة كعلاج قوي وسريع لمنع عمليات الرفض الحادة كما تستخدم لعلاج التكاثر غير الطبيعي للخلايا الليمفاوية وفي علاج الأضطرابات ذاتية المناعة

- يتم الحصول عليها من مصل الحيوانات مثل الارنب والحصان.

آلية عمل الأجسام المضادة:

- تثبط خلايا (ت) اللمفاوية وتسبب انفجارها وإزالة الخلايا المناعية وحيدة النواة من الدورة الدموية في الطحال والكبد. بهذه الطريقة تثبط الأجسام المضادة رد الفعل المناعي الخلوي بما في ذلك رفض الأعضاء المزروعة من قبل الجسم وفرط الحساسية.

- رغم انها مثبطة إلا انها تحفز انتاج الأجسام المضادة الخاصة بالغدة الزعترية تؤثر هذه الأجسام على اللمفاويات جميعها وتسبب تثبيط مناعي عام وقد تؤدي لأضطرابات في نمو وتكاثر الليمفاويات او حتى التهابات خطيرة وللتقليل من هذه المخاطر يتم العلاج في المستشفيات حيث يتوفر الأنعزال من المسببات المرضية.

4- أدوية تؤثر على مستقبلات المثبطات المناعية

تقوم هذه الأدوية بمفعولها بعدة آليات :

- الدخول إلى داخل الخلايا Tومنع الجينات فيها من إنتاج مجموعة الإنترلوكن والإنترفيرون

.

- يساعد في تكوين خلايا Tالمثبطة T-Suppersso cells.

- تمنع تحضير المستضدات بواسطة الخلايا العارضة للمستضدات

سايكلوسبويرن (cyclosporine):

يعتبر السايكلوسبورين واحدا من أكثر المثبطات المناعية استخداما. ويعتقد أنه يرتبط بمستقبل السايكلوفيلين للخلايا الليمفاوية وخاصة الخلايا الليمفاوية (ت). هذا المركب من السايكلوسبورين يثبط عمل انزيم الفوسفتيز كالسينورين كما يثبط هذا الدواء انتاج الليمفوكاين وافراز الانترلوكن، مما يقلل من عمل خلاياT المؤثرة. كما كان يستخدم في علاج رفض الجسم الحاد للأعضاء المزروعة، لكن حاليا تم استبداله بمثبط مناعي آخر جديد أقل سمية للكلى .

تاكروليماس :Tarcrolemas:

(الاسم التجاري Prograf) هو نتاج للبكتيريا Streptomyces tsukubaensis. وهو مضاد حيوي فيه حلقة الماكرولايد، ويعمل عن طريق تثبيط الكالسينورين calcineurin(عامل ينشط الخلايا اللمفاوية التائية). يستخدم هذا الدواء بشكل أساسي في زراعة الكبد والكلى، وإن كان يستخدم في بعض العيادات في عمليات زرع القلب والرئة. تاكروليماس أكثر فعالية من سيكلوسبورين، وله آثار جانبية أقل.

السيروليمس Sirolimus:

(الاسم التجاري Rapamune) هو مضاد حيوي عنده حلقة الماكرولايد (macrolide lactone)، التي تنتجها البكتيريا.يستخدم لمنع ردود رفض الجسم للأعضاء المزروعة. على الرغم من أنه نظير هيكلي للتاكروليماس، فإنه يتصرف بشكل مختلف إلى حد ما، وله آثار جانبية مختلفة. وخلافا للسيكلوسبورين وتاكروليماس، الأدوية التي تؤثر على المرحلة الأولى من تفعيل خلايا T الليمفاوية، يؤثر السيروليمس

(Sirolimus) على المرحلة الثانية، وهي نقل الإشارة والتكاثر النسلي للخلايا الليمفاوية. يرتبط السروليمس مع المستقبل FKBP1A، ولكن هذا المركب لا يثبط الكالسينيورين وانما بروتين آخر لذا يعمل بالتآزر مع السكلوسبورين ومع مثبطات مناعية أخرى ذات تأثيرات جانبية قليلة .

الأضداد أحادية النسيلة:

تعتبر احدى طرق العلاج البيولوجي للسرطان حيث تتمكن من التعرف والأرتباط ببروتينات معينة تنتجها الخلايا كل جسم مضاد احادي النسيل يتمكن فقط من التعرف على بروتين واحد وتعمل هذه الأجسام بطرق مختلفة حسب البروتينات التي تستهدفها ممايتطلب أنواع مختلفة من هذه الأجسام لمكافحة الأنواع المختلفة للسرطان

هناك العديد من الأضداد أحادية النسيل المختلفة متاحة بالفعل لعلاج السرطان بعضها مرخص لعلاج أنواع معينة من السرطان وبعض الأنواع الجديدة لاتزال قيد

التجارب البحثية والسريرية حيث ان عملية تطوير وانتاج هذه الأجسام يمكن ان تستغرق وقتا طويلا وهي معقدة للغاية

أنواع الأجسام أحادية النسيل

تختلف حسب ألية عملها :

1) تحفيز الجهاز المناعي : بعض الأجسام أحادية النسيل تحفز الجهاز المناع لمهاجمة وقتل الخلايا السرطانية على الرغم من ان الخلايا السرطانية غير طبيعية ألا انها تنشأ من الخلايا الطبيعية بحيث يكون من الصعب على الجهاز المناعي ان يميزها او يلاحقها بعض هذه الأجسام ببساطة تلتصق بالخلايا السرطانية مما يسهل العثور عليها من قبل جهاز المناعة

2) تثبيط عمل بعض الجزيئات او البروتينات التي توقف عمل جهاز المناعة(مثبطات نقاط التفتيش)يستخدم جهاز المناعة جزيئات او بروتينات معينة كونها تعمل على وقف نشاطه الزائد الذي قد يودي بحياة الخلايا السيلمة بعض الخلايا السرطانية تنتج كميات كبيرة من هذه الجزيئات لأيقاف عمل خلايا جهاز المناعة تلك الخلايا التي عادة ما تهاجم الخلايا السرطانية والاجسام أحادية النسيل تقوم بتثبيط عمل هذه الجزيئات فيما يعرف بمثبطات نقاط التفتيش .

3)منع نقل الاشارات التي تفيد بأن الخلايا السرطانية آخذة بالأنقسام والأزدياد:الخلايا السرطانية غالبا ماتنتج كميات كبيرة من الجزيئات أو البروتينات التي تسمى مستقبلات عامل النمو تستقر هذه المستقبلات على سطح الخلية وتقوم بإرسال اشارات لمساعدة الخلايا على البقاء على قيد الحياة والانقسام.

تقوم الأجسام أحادية النسيل بإيقاف مستقبلات عامل النمو من العمل بشكل صحيح

إما عن طريق عرقلة إرسال تلك الاشارات أو استقبالها من قبل الخلايا بالتالي لا تتمكن الخلايا السرطانية من استقبال هذه الاشارات التي تحتاجها.

4)حمل العقاقير المضادة للسرطان أو الإشعاع إلى الخلايا السرطانية :بعض الأجسام أحادية النسيل يتم تحميلها ببعض الأدوية أو المواد المشعة ومن ثم توجيهها ضد الخلايا السرطانية للقضاء عليها تلك والاجسام المضادة تدعى الأجسام المضادة أحادية النسيل المرافقة

<u>الآثار الجانبية لاستعمال الأجسام أحادية النسيل:</u>

- كل الطرق العلاجية تتسبب في آثار جانبية تظهر على المريض وتتراوح حسب استجابة المريض وتأثره بالعلاج

- بعض الآثار الجانبية تظهر تبعا لنوع الأجسام المضادة أحادية النسيل المستخدم بالعلاج وما إذا كان العلاج محملا بعلاج أو مادة مشعة ومعظم الآثار الجانبية للأجسام أحادية النسيل هي أنها مثيرة للحساسية

- من الأعراض التي تظهر مصاحبة للآثار الجانبية والحساسية جراء أخذ العلاج: قشعريرة _ارتفاع حرارة الجسم_طفح جلدي وحكة _الشعور بالتعب والإرهاق ضيق نفس _ صداع_احمرار الجلد _تغيرات بضغط الدم .

العوامل السامة للخلايا اليمفاوية

- وهي مجموعة المركبات التي تتداخل أو توقف العمليات الحيوية للخلايا اللمفاوية كوقف تصنيع الـDNA أو تمنع النشاطات الحيوية والإستقلابية لهذه الخلايا مما يؤدي لموتها أو على الأقل وقف دورها المناعي مثل :

- العوامل المؤلكلة مثل السيكلوفسفاميد الذي يمنع انقسام الخلايا ويمنع استنساخها .

- مضادات الاستقلاب مثل الميزوتريكسات التي تمنع تصنيع الـDNA .

- مجموعة السيكلوسبورين الذي يعتبر أهم الإكتشافات في مجال مثبطات المناعة والذي تحدثنا عنه مسبقاً.

انتيرفيرون (مضاد فيروسات)

يثبط مضاد الفيروس بيتا انتاج السايتوكاينTH1 وتفعيل وحيدات الخلية. يستخدم لابطاء عملية التقدم في مرض التصلب المتعدد. كما أنه قادر على تحفيز موت الخلايا الليمفاوية الطبيعي.

المواد الأفيونية:

يسبب الاستخدام المطول لهذه المواد تثبيط مناعي لكل من المناعه الفطرية الطبيعية أو المكتسبة كما لوحظ انخفاض في النشاط المناعي وانخفاض في نمو وتكاثر الخلايا البالعة، ولليمفاويات أيضا. يعتقد أن هذه الآثار تمت بوساطة مستقبل للمواد الأفيونية يتم افرازه على سطح الخلايا المناعية.

بروتينات TNF المرتبطة (العامل النخري للورم الفا):

بروتين TNFألفا المرتبط (عامل موت الخلايا ألفا) يعتبر من الأجسام المضادة المتشابهة (Monoclonal) أو من المستقبل الموجودة في الدم والتي ترتبط بألفا TNF، مثل:(انفليكسيماب (Remicade)، انتانرسيبت (Enbrel)، أداليموماب (Humira))، وهذا الارتباط يمنع الTNF من تحفيز بناء ال-1 و ال-6، ويمنع أيضا من التصاق جزيئات الليمفاويات التشغيلية. وتستخدم بروتينات TNF في علاج كل من الروماتيزم، التهاب الفقار اللاصق، مرض كرون،الصدفية. قد تزيد هذه الأدوية من مخاطر الاصابة بالسل أو تحفيز عدوى كامنة لتصبح نشطة.

عوامل حيوية صغيرة:

يعتبر الـ Fingolimod مثبط مناعي مصنع جديد، حاليا في المرحلة الثالثة من التجارب السريرية. يعمل على زيادة افراز أو تغيير وظيفة جزيئات التصاق محددة مثل (مستقبل ألفا4 /بيتا7) الموجودة في الليمفاويات، لذلك يتراكموا في النسيج الليمفاوي (في العقد الليمفاوية تحديدا) وأعدادهم في الدورة الدموية تقل. في هذا الصدد، يختلف هذا المثبط المناعي عن غيره المايريوسين يعتبر أكثر أهمية من السيكلوسبويرن بعشرة إلى مئة ضعف.

العلاج الإشعاعي:

تخرب الأشعة الأعضاء اللمفية ونقي العظام وذلك وذلك بتأثيرها في الـ DNA وخاصة في مراحل انقسام الخلايا وبالتالي فالخلايا اللمفاوية في مراحل الانقسام تكون أكثر الخلايا تأثراً بالأشعة المؤينة